



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO PAULO
CAMPUS DIADEMA**



YVAN PELICER SUGIMOTO

**ASPECTOS GERAIS DE QBD – QUALITY BY DESIGN – EM
INDÚSTRIAS FARMACÊUTICAS NACIONAIS**

DIADEMA

2020

YVAN PELICER SUGIMOTO

ASPECTOS GERAIS DE QBD – QUALITY BY DESIGN – EM
INDÚSTRIAS FARMACÊUTICAS NACIONAIS

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como exigência parcial para
obtenção do título de Bacharel em
Farmácia, ao Instituto de Ciências
Ambientais, Químicas e Farmacêuticas da
Universidade Federal de São Paulo –
Campus Diadema.

Orientador: Professor Dr. Paulo Roberto
Regazi Minarini

DIADEMA

2020

Dados Internacionais da Catalogação na Publicação (CIP)

Sugimoto, Yvan Pelicer

Aspectos gerais de QbD - Quality by Design - em indústrias farmacêuticas nacionais / Yvan Pelicer Sugimoto. -- Diadema, 2020. 29 f.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Federal de São Paulo - Campus Diadema, 2020.

Orientador: Paulo Roberto Regazi Minarini

1. Quality by Design. 2. Desenvolvimento Farmacêutico. 3. Indústrias Farmacêuticas. 4. Gerenciamento de Riscos. I. Título.

YVAN PELICER SUGIMOTO

**ASPECTOS GERAIS DE QBD – QUALITY BY DESIGN – EM
INDÚSTRIAS FARMACÊUTICAS NACIONAIS**

A Banca Examinadora é composta por:

Prof. Dr. Paulo Roberto Regazi Minarini

Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP - Campus Diadema

1º Titular Presidente

Dra. Helena Onishi Ferraz

Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP - Campus Diadema

2º Titular

Dr. Marcelo Dutra Duque

Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP - Campus Diadema

3º Titular

DEDICATÓRIA

Gostaria de dedicar esta monografia aos amigos, colegas de trabalho e familiares que me apoiaram durante todo o período da minha graduação.

Dedico aos meus pais, Keila e Gilberto, que sempre me deram o apoio incondicional e proporcionaram a maior base para que chegasse até aqui. Conseguimos!

Dedico a minha irmã, Raíssa, por estar sempre cuidando de mim e me suportando em todas as vias da vida.

Dedico a minha família, que sempre torceu pelas minhas conquistas, aos meus amigos da graduação, de infância e do trabalho que foram primordiais para o acontecimento deste trabalho. E por fim, dedico a Juliane, minha companheira fiel e que sempre me incentiva a cada passo da minha vida, acreditado e confiando no meu potencial.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao orientador Professor Dr. Paulo Roberto Rigazi Minarini pelo total comprometimento na orientação deste trabalho, bem como disponibilidade e atenção.

Agradeço aos meus familiares e amigos por todo o apoio e carinho em todos os momentos da minha vida.

Em especial, agradeço ao Tiago Simões Gomes de Oliveira, gerente de Tecnologia Farmacêutica pela empresa brasileira Aché Laboratórios Farmacêuticos, que me ingressou nesse mundo fantástico de QbD cheio de oportunidades para meu desenvolvimento técnico-profissional. Vamos juntos por mais projetos QbD!

“A persistência é o caminho do êxito.”

Autor: Charlis Chaplin

RESUMO

O estudo de *Quality by Design* (QbD) abrange um modelo sistemático de desenvolvimento farmacêutico e possui como fundamento estudos e conhecimentos técnico-científicos alinhados com o gerenciamento de riscos e são associados ao produto e ao processo farmacêutico. Este estudo é conceituado e aplicado em diversos lugares no mundo e leva diversos benefícios para as indústrias farmacêuticas para lançamentos de novos medicamentos e manutenção de produtos já comercializados. Nas indústrias nacionais este conceito está sendo cada vez mais discutido uma vez que apresenta certas vantagens em relação ao desenvolvimento farmacêutico tradicional, além de internacionalizar o mercado brasileiro. Na sistemática QbD apresenta-se elementos responsáveis por direcionar o racional dos estudos necessários e quantidade de experimentos a serem realizados, e são considerados como fortes critérios para aceitação de algum risco previsto.

Palavras-chave: *Quality by Design*, desenvolvimento farmacêutico, indústrias farmacêuticas, gerenciamento de riscos.

ABSTRACT

The *Quality by Design* (QbD) study covers a systematic model of pharmaceutical development and it is based on studies and technical-scientific knowledge aligned with the risk management and is associated with the product and process pharmaceuticals. This study is conceptualized and applied in several places in the world and brings several benefits to the pharmaceutical industries for launching new drugs and maintaining products already in the market. In national companies, this concept is being increasingly discussed as it presents certain advantage in relation to the traditional pharmaceutical development, in addition to internationalizing the Brazilian market. In the QbD systematic, it is presented elements that are responsible for directing the rationale of necessary studies and the number of experiments to be carried out and are considered as strong criteria for accepting some predicted risk.

Keywords: *Quality by Design*, pharmaceutical development, pharmaceutical industries, risk management.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 - Quadro comparativo entre abordagens para desenvolvimento farmacêutico	17
Figura 1 - Visão geral de gerenciamento de risco	18
Quadro 2 - Aplicação da Ferramenta FMEA para um medicamento hipotético	19
Figura 2 - Visão geral de gerenciamento de risco	21
Quadro 3 - Análise De Risco - Fabricação em escala laboratorial	26

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANDA's - *Abbreviated New Drug Application Submission*

ANOVA - *Analysis of Variance*

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BPF - Boas Práticas de Fabricação

cGMP - *Good Manufacturing Practices certificate*

CMA - *Critical Material Attributes*

CPP - *Critical Process Parameters*

CQA - *Critical Quality Attributes*

DoE - *Design of Experience*

FDA - *Food and Drug Administration*

FMEA - *Failure Mode and Effect Analysis*

GMP - *Good Manufacturing Practices*

ICH - *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for
Registration of Pharmaceuticals for Human Use*

PIC/S - *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme*

QbD - *Quality by Design*

QTPP - *Quality Target Product Profile*

RDC - Resolução da Diretoria Colegiada

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVO	14
3 METODOLOGIA	15
4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	16
4.1 Desenvolvimento Farmacêutico: método tradicional X <i>Quality by Design</i>	16
4.2 Gerenciamento de Riscos	17
4.3 Os elementos do <i>Quality by Design</i>	19
4.3.1 <i>Quality Target Product Profile</i> - QTPP	20
4.3.2 <i>Critical Quality Attributes</i> - CQA.....	20
4.3.3 <i>Critical Material Attributes</i> - CMA.....	20
4.3.4 <i>Critical Process Parameters</i> - CPP	21
4.3.5 <i>Design Space</i>	21
4.3.6 Desenho de Experimentos - DoE.....	22
4.4 A implementação do <i>Quality by Design</i>	23
4.4.1 Planejamento em escala laboratorial.....	23
4.4.2 Transferência de tecnologia em escala industrial	27
4.4.3 Gerenciamento de Ciclo de Vida	27
4.5 <i>Quality by Design</i>: benefícios regulatórios e para o negócio	27
5 CONCLUSÃO	29
REFERÊNCIAS	30

1 INTRODUÇÃO

Com o avanço de inovações técnico-científicas, as indústrias farmacêuticas estão cada vez mais procurando por metodologias mais práticas e rápidas, focando mais no planejamento do desenvolvimento de uma formulação ou processo de fabricação de medicamentos, reduzindo cada vez mais dados empíricos e consequentemente menor valor de investimento. Estas novas metodologias procuram também garantir qualidade, segurança e eficácia do produto para os pacientes que vem a utilizá-las, de acordo com ICH, 2009.

Vinculado a estas novas metodologias, o desafio é encontrar um racional que se adeque as legislações e recomendações mundiais. A agência FDA (*Food and Drug Administration*) é um dos órgãos referência no panorama mundial no que se refere a estudos e comprovações robustas da administração de medicamentos e alimentos. Criada em 1862 nos Estados Unidos da América (EUA), a agência FDA apresentou um novo projeto regulatório, no que diz respeito à Qualidade Farmacêutica no século XXI. De acordo com *cGMP for the 21st Century: A Risk based Approach* (2004), este marco regulatório vai de encontro com a harmonização entre o progresso de modernização com processo regulatórios, desafiando as indústrias farmacêuticas a se basearem em seus racionais científicos na ferramenta conhecida como *Quality by Design*.

Segundo Joseph Moses Juran (1950), a ferramenta *Quality by Design* (QbD), na tradução literal representa “Qualidade baseada em Desenhos” e focava o seu modelo de negócio no planejamento de um produto, garantindo maior Qualidade e resultados mais aproximados do esperado. Para o mesmo autor, o planejamento do QbD baseia-se em elaborar racionais através do Gerenciamento de Risco de seu produto. Joseph acreditava também que se o planejamento for bem desenhado estatisticamente e com um bom controle do risco, o produto adquiriria a qualidade desejada (UBQ, 2019).

As indústrias nacionais farmacêuticas estão sendo cada vez mais desafiadas a atenderem este racional relativamente recente adotado no mundo. Para isso, a agência reguladora brasileira ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), órgão público vinculado ao Ministério da Saúde, publicou em 22 de agosto de 2019 através da sua edição do Diário Oficial da União a Resolução - RDC nº 301 que tem como objetivo eleger “Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos” baseado no Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica (PIC/S), uma ação cooperativa mundial entre as agências sanitárias reguladoras que conta com atuação em mais de 50 países em todos os continentes e possui atuação BPF para produtos medicinais em uso humano ou veterinário (PIC/S, 1995). Este novo marco

regulatório trouxe a harmonização de diversos conceitos relacionados a BPF (Boas Práticas de Fabricação) mundial e um olhar mais crítico para o desenvolvimento farmacêutico.

O desenvolvimento farmacêutico prevê um planejamento técnico-científico de um produto farmacêutico de qualidade e seu processo de produção a fim de proporcionar o resultado pretendido para determinada ação terapêutica (ICH, 2009). Este planejamento fornece informações e conhecimento para a integração de um sistema de Gestão de Riscos de qualidade e deve ser consultado ao longo de ciclo de vida do produto.

2 OBJETIVO

Este trabalho tem como objetivo apresentar as vantagens do desenvolvimento farmacêutico utilizando a ferramenta QbD comparado ao método tradicional, apresentando a aplicabilidade de seus elementos, demonstrando a oportunidade de harmonização dos conceitos BPF mundiais juntamente às tendências da ANVISA.

3 METODOLOGIA

Para a estruturação deste trabalho foram verificadas normativas e legislações nacionais e internacionais como a Resolução Anvisa – RDC N° 301, de agosto de 2019, *Pharmaceutical Quality for the 21st Century – A Risk-Based Approach Progress Report*, de setembro de 2004, *ICH Harmonised Tripartite - Guideline on Quality Risk Management Q8(R2)*, de agosto de 2009. Foi baseado também em um exemplo prático publicado pela agência FDA chamado *Quality by Design for ANDA's: An Example for Immediate-Release Dosage Forms*, de abril de 2012.

4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1 Desenvolvimento Farmacêutico: método tradicional X *Quality by Design*

O desenvolvimento farmacêutico resume-se tradicionalmente em elaborar um produto farmacêutico através da pesquisa e conhecimento técnico-científico e seus processos de obtenção em escala de produção industrial com o objetivo de se obter benefícios em alguma terapêutica procurada (ICH, 2009). Este produto farmacêutico possui como racional aplicado um resultado de certos fatores, como uma combinação lógica-científica de insumos utilizados (formulação), tipo de material que protege o produto (embalagem) e meio de obtenção sob condições específicas (processo) (ICH, 2009).

Em métodos tradicionais de desenvolvimento farmacêutico sua racionalidade é feita de maneira principalmente empírica, com comprovações em resultados práticos, sendo assim não oferecendo uma proposta de flexibilidade para seu processo de fabricação bem como seu controle em processo. A ausência desta flexibilidade leva tomadas de decisões restritas, isto é, continuar ou não continuar o processo (*go/no go*) e a qualidade do produto farmacêutico só é verificada de maneira *off-line* (análise dos testes de medicamentos tais como teor e dureza) (ICH, 2005).

O método de *Quality by Design* obtém uma importante vantagem quando comparado ao método tradicional uma vez que sua racionalidade é baseada em uma maneira sistemática, melhor estudo e planejamentos através de um Gerenciamento de Riscos da qualidade e experiências multivariadas para entender melhor o comportamento de determinado produto e/ou processo, na qual sua comprovação é dada de maneira mais ágil e comumente aceita em órgãos internacionais, antecipando a disponibilidade do produto ao mercado (ICH, 2009).

Por trazer conceitos de experiências multivariadas obtêm-se algumas oportunidades de flexibilização de seu processo de fabricação, podendo ser ajustáveis conforme seu delineamento e gerenciado por um sistema de qualidade robusto, isto é, traz uma abordagem mais conceituada no ciclo de vida do produto, oferecendo uma melhoria contínua muito mais fácil quando comparado ao método tradicional. Seu controle em processo já leva a utilizações de ferramentas *on line*, isto é, a apresentação de resultados imediatos enquanto ocorre a fabricação do produto, otimizando obtenção de resultados e reduzindo *lead-time* de liberação (ICH, 2009).

O quadro 01, abaixo, presente no Apêndice 1 do (ICH, 2009), elucida as principais diferenças entre as abordagens dos métodos de desenvolvimento farmacêutico.

Quadro 1 - Quadro comparativo entre abordagens para desenvolvimento farmacêutico

Aspecto	Abordagem Tradicional	Quality by Design
Desenvolvimento Farmacêutico.	Empírico; experimentos tipicamente univariados.	Sistemático; experimentos multivariados.
Processo de manufatura	Invariável/Inflexível.	Flexível/ajustável dentro do espaço do projeto; Abre oportunidades para inovação.
Processo de controle	Testes realizados ao longo do processo, com o objetivo de simples tomada de decisão (go/no-go); análise off-line com resposta lenta.	Utiliza tecnologias analíticas de processo (PAT) para obtenção de feedback e previsão de comportamentos em tempo real..
Especificação do produto	Principal meio de controle da qualidade; baseado em dados de lote.	Parte da estratégia global do controle da qualidade; baseado no desempenho do produto desejado (segurança e eficácia).
Estratégia de controle	Definida principalmente por meio de testes de produtos intermediário e final	Baseada em risco; fluxos direcionados pelo controle; liberação em tempo real.
Gerenciamento do ciclo de vida do produto	Reativo ao problema detectado e OOS; requer mudanças pós-aprovação.	Permite a melhoria contínua dentro do espaço do projeto.

Adaptado de: ICH Q8, 2009

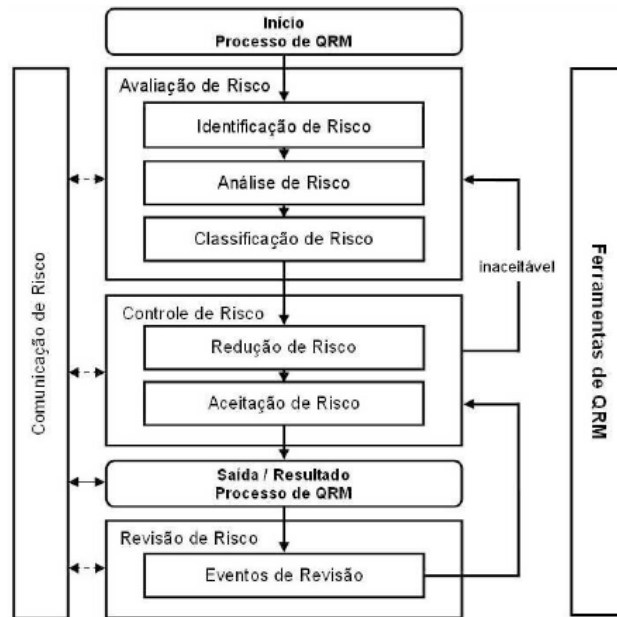
Indústrias farmacêuticas nacionais, no geral, possuem em seu portfólio produtos que podem ser chamados de legados, isto é, que já possuem registro na ANVISA. Nestes casos uma abordagem híbrida pode ser adotada para tornar o ciclo de vida do produto mais saudável, com dados empíricos de longos anos de fabricação, maior conhecimento técnico-científico e Gerenciamento de Riscos mais controlados (ICH, 2009).

4.2 Gerenciamento de Riscos

O gerenciamento de risco é um processo fundamental na aplicação da ferramenta QbD ao longo de todo o seu desenvolvimento farmacêutico, uma vez que visa garantir a qualidade do medicamento a partir de quatro passos fundamentais: avaliação, controle, comunicação e revisão de riscos (ICH, 2005). Este gerenciamento deve ser feito de maneira mais sistemática

possível, uma vez que as definições técnicas serão estabelecidas com base nestes riscos, e recomenda-se ser feito de maneira interdisciplinar, com expertises de diversas áreas como desenvolvimento farmacotécnico e analítico, engenharia, manufatura, núcleo médico científico, operações, *supply chain* (ICH, 2005). Na figura 1 encontram-se as etapas do gerenciamento de risco em uma visão geral.

Figura 1 - Visão geral de gerenciamento de risco



Adaptado de: ICH Q9, 2015

A avaliação de risco é determinada através da identificação de seu risco e deve ser muito bem definida através de uma ferramenta adequada. A ferramenta mais sugerida é chamada de FMEA (do inglês *Failure Mode and Effect Analysis*), uma técnica que estuda modos potenciais de falhas e seus efeitos na cadeia estudada (ICH, 2005). De maneira sucinta, correlaciona de maneira qualitativa (em alguns casos até quantitativa) três fatores: severidade do efeito da falha, detectabilidade de ocorrer a falha e a probabilidade de a causa existir e provocar uma falha. A relação destes três fatores pode se realizar a avaliação do risco, comparando e discutindo os critérios de se aceitá-lo, e prevendo cenários em que se deve controlar seu risco à fim de se mantê-lo em um nível aceitável (ICH, 2005). No quadro 02 encontra-se uma aplicação prática de FMEA para um processo de fabricação de um medicamento hipotético.

Quadro 2 - Aplicação da Ferramenta FMEA para um medicamento hipotético

Descrição do Processo	Mistura de IFA com excipientes, passando por peneira manual e adicionando no high shear mixer	Compressão de uma mistura final de IFA + Excipientes
Modo de Falha Potencial	Utilizar a malha inadequada	Compressão inadequada
Efeito(s) de Falha Potencial	Não desaglomeração das matérias-primas	Não atendimento das especificações físico-químicas
Severidade	Baixa: a etapa é realizada para desaglomerar as matérias-primas, não impactando nos testes físico-químicos do produto	Alta: não comprimir corretamente o material irá impactar diretamente nos testes físico-químicos do produto
Detectabilidade	Alta: fácil identificação visual caso não ocorra a desaglomeração	Alta: utilizado controle em processos para garantir eficaz compressão
Probabilidade	Baixa: malha identificada e utilizada por operadores qualificados e treinados	Baixa: os controles em processos são capazes de detectar a falha
Risco aceitável?	Sim	Sim

Fonte: do autor

Como o gerenciamento de risco é realizado ao longo de todo o processo de desenvolvimento farmacotécnico, a comunicação de risco deve ser feita de maneira mais clara e objetiva possível, compartilhando informações entre as equipes multidisciplinares envolvidas. A revisão de risco é um processo contínuo para se monitorar eventos, avaliando se novos riscos podem ser discutidos e adquirindo novos conhecimentos e experiências (ICH, 2005).

4.3 Os elementos do *Quality by Design*

A ferramenta QbD prevê um modelo sistemático de desenvolvimento farmacêutico nos quais alguns elementos precisam estar determinados para que objetivos pré-definidos do produto farmacêutico atendam aos requisitos requeridos (ICH, 2009). Estes elementos são descritos a seguir:

4.3.1 *Quality Target Product Profile* - QTPP

O *Quality Target Product Profile*, mais comumente conhecido pela sigla QTPP, é o elemento que se trata da identidade do produto, isto é, a base de todo o desenvolvimento farmacêutico. Para compor o documento completo do QTPP as informações técnico-científicas do produto devem ser definidas como uso clínico pretendido, via de administração, forma farmacêutica, dose, estabilidade, material de embalagem, tipo de liberação e características que possam afetar a farmacocinética do produto a ser desenvolvido (ICH, 2009). Estas informações podem ser realizadas através de um levantamento bibliográfico tais como pesquisas em referências bibliográficas, estudos clínicos, características físico-químicas do princípio ativo, artigos científicos, órgãos de registro, entre outros. Tal levantamento objetiva avaliar se há informação quantitativa e qualitativa de excipientes na formulação, se estão presentes em compêndios oficiais, se há dados do medicamento de referência/comparador e outros dados adicionais pertinentes ao desenvolvimento da formulação (*QbD for ANDA's*, 2012).

4.3.2 *Critical Quality Attributes* - CQA

O *Critical Quality Attributes* (da sigla CQA) constitui-se nas características ou propriedades físicas, químicas e microbiológicas atreladas a uma especificação que garanta a devida segurança e eficácia farmacêutica, podendo pertencer a uma matéria-prima, produto intermediário ou produto acabado (Yu LX, 2014). Exemplos destas características são: aspectos organolépticos, peso médio, desintegração, friabilidade, teor, dissolução, uniformidade de conteúdo, perfil cromatográfico e limites microbiológicos. O CQA é um critério de qualidade do produto e está correlacionado ao QTPP, podem ser medidos e, portanto, intimamente ligado a variáveis de processo (ICH, 2009).

4.3.3 *Critical Material Attributes* - CMA

O *Critical Material Attributes* (da sigla CMA) é o ponto chave na variação do processo de fabricação. Sua importância é correlacionar a funcionalidade de cada matéria-prima utilizada no desenvolvimento da formulação frente a suas características físicas ou funcionais do produto acabado. Uma avaliação de risco é considerada primordial pois indica quais CMA's demandam maior controle, otimizando os recursos disponíveis para compor uma fabricação, uma vez que um processo farmacêutico pode conter inúmeras correlações entre etapas de fabricação e as características intrínseca de cada matéria-prima. Um exemplo importante é o polimorfismo, em

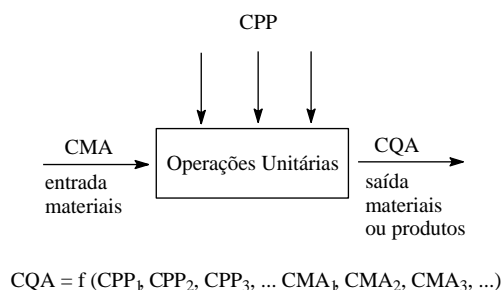
que suas propriedades físicas e físico-químicas são distintas entre si e podem afetar diretamente o perfil de dissolução e biodisponibilidade do ativo (FDA, 2012).

4.3.4 *Critical Process Parameters - CPP*

O *Critical Process Parameters* (da sigla CPP) indica quais são os parâmetros de fabricação que possuem um papel significativo no desempenho do processo e caso não controlado de maneira adequada pode afetar diretamente a qualidade do medicamento. Um processo de fabricação é composto por diversos fatores ligados a desempenho de equipamentos, como temperatura de secagem, velocidade de mistura, fluxo, entre outros (ICH, 2009).

Os elementos QbD aqui citados foram representados e correlacionados às operações unitárias do processo de fabricação através de um diagrama de blocos como demonstra a figura 2 a seguir (Yu LX, 2014).

Figura 2 - Visão geral de gerenciamento de risco



Adaptado de: Yu LX, 2014

4.3.5 *Design Space*

O *Design Space* consiste em um espaço teórico-virtual onde algumas combinações são definidas com interações multidimensionais dos fatores com seus níveis de aceitação e, uma vez definido seu racional, pode ser descrito por modelos matemáticos sofisticados. Estes modelos matemáticos podem ser realizados através de *softwares* específicos, como por exemplo *Design Expert* e *Minitab*. Este espaço teórico-virtual demonstra um desenvolvimento dentro de seu máximo desempenho e pode ser aplicado no processo como um todo ou em etapas individuais tanto na formulação quanto na fabricação do produto farmacêutico (ICH, 2009).

Este elemento gera maior flexibilidade em sua abordagem uma vez que se concentra no delineamento de parâmetros considerados críticos e, através uma análise de riscos com ações

que, devidamente controlados, fazem com que as especificações pré-definidas sejam cumpridas com qualidade (ICH, 2009).

4.3.6 Desenho de Experimentos - DoE

O Desenho de Experimentos possui como objetivo identificar quais são os fatores que mais influenciam no processo ou produto a ser estudado, através de uma análise multidimensional da combinação e interação destes fatores (variáveis de entrada) com respostas (saída) desejadas. O DoE é uma ferramenta para desenvolver experimentos que maximizem o conhecimento intelectual utilizando o mínimo de recurso possível, isto é, reduz consideravelmente o custo de experimentos, encurta o tempo de entrega de resultados e consegue envolver diversos fatores de uma única vez sem que sejam testadas empiricamente por tentativa e erro (são sistematicamente estudados), além de determinar níveis confiáveis para fatores controlados e mitigações de riscos (FDA, 2012).

O desenvolvimento do DoE na formulação de um produto envolve quatro estágios de execução explicados a seguir (FDA, 2012).

Planejamento: O planejamento do DoE consiste em determinar os fatores de entrada de um produto ou processo a serem estudados, relacioná-los em seus níveis de aceitação para obter um melhor resultado de resposta (FDA, 2012). A escolha do planejamento de um DoE deve ser baseada no que foi considerado crítico na Análise de Risco da formulação, isto é, qual o CQA possui impacto direto na qualidade do produto a ser desenvolvido. Os valores de nível a serem considerados na análise podem ser retirados da literatura (FDA, 2012).

Screening: Nesta etapa realiza-se uma triagem para identificar as principais fontes de interação para os fatores que desejasse estudar. Através de uma análise estatística multifatorial é possível identificar quantos experimentos podem ser realizados. Por ser uma análise multivariável, quanto maior for a quantidade de fatores e níveis de aceitação, mais profundo será o conhecimento adquirido com o método. Importante notar que as variáveis a serem consideradas de uma formulação devem ser as mais relevantes do estudo a ser feito, isto é, por mais testes que a análise multivariável sugira ser realizada, os dados precisam ser pertinentes para não gerar o que é chamado de ruído que atrapalhem na leitura do DoE e análise das informações. Este ruído é um conjunto de fatores incontrolláveis que induzem uma variação em condições normais (FDA, 2012).

Otimização: Após realizar os testes planejados na etapa de *screening*, deve-se, então, definir os parâmetros apropriados com base nos resultados-resposta obtidos. Estes parâmetros

são definidos através da construção do *Design Space*. Para todos os estudos considerados relevantes a serem aplicados, deve-se então fixar uma variável e correlacionar os demais fatores, definindo então a porcentagem de cada matéria-prima de uma formulação dentro do Design Space no qual o CQA ideal foi planejado (ICH, 2009).

Robustez: conforme a condução do experimento for sendo finalizada, diversos dados serão gerados e devem ser cuidadosamente analisados para que os resultados sejam reprodutíveis. Assim, clássicos métodos de análise estatística podem ser utilizados para corroborar os experimentos desenhados, como o teste de variância ANOVA, gráficos de Daniel e gráficos de efeitos. Essas ferramentas ajudarão a entender quais fatores impactaram os resultados (ICH, 2009).

4.4 A implementação do *Quality by Design*

A implementação da abordagem QbD para desenvolvimento farmacêutico pode ser dividida em três fases: planejamento em escala laboratorial, transferência de tecnologia em escala industrial e gerenciamento de ciclo de vida. Os elementos QbD são aplicados ao longo destas três fases e estabelecem uma sistemática robusta para garantir a qualidade do produto (ICH, 2009).

4.4.1 Planejamento em escala laboratorial

O primeiro passo a ser feito é realizar a identificação do QTPP de um determinado produto a ser desenvolvido. Nesta etapa são feitos diversos levantamentos bibliográficos, ensaios técnicos e pesquisa intelectual para determinar dosagem recomendada, via de administração, características farmacocinéticas, biodisponibilidades, entre outros quesitos. Caso alguma informação não esteja de algum conhecimento definido, uma avaliação de riscos é sugerida para mapear e controlar possíveis riscos associados (ICH, 2009).

Assim que definido o alvo do desenvolvimento, os CQA's devem ser estudados e definidos com o intuito de obter resultados dentro de um limite estabelecido. Os CQA's podem ser modificados à medida que o desenvolvimento farmacêutico acontece, isto é, quanto é tomado mais conhecimento do produto e compreendido seu processo de fabricação (ICH, 2009).

Com os dois elementos já definidos é então possível esboçar uma análise de risco para o princípio ativo farmacêutico. Todas as características físico-químicas do princípio ativo farmacêutico estudadas devem ser consideradas nessa análise inicial e seu risco como, por

exemplo, o tamanho de partícula pode ter alto risco na uniformidade de conteúdo, uma vez que pode impactar na fluidez durante a mistura das matérias-primas; outro exemplo é a higroscopicidade ter alto risco no teor, caso o princípio ativo farmacêutico seja higroscópico e suscetível à degradação via hidrólise apontado (FDA, 2012). Segundo ICH, 2009, a importância de se ter os riscos mapeados na análise inicial do princípio ativo farmacêutico é conhecer exatamente como deve ser direcionado o tratamento estatístico e robustez nos dados empíricos, além de auxiliar na decisão do processo de fabricação para a obtenção de um bom desempenho da formulação.

Nesta etapa, também são definidos os excipientes a serem utilizados. A caracterização dos excipientes pode ser realizada com base no histórico já obtido nos produtos de mercado (no caso de ser um medicamento comparável). Em um primeiro momento é necessário construir um banco de dados das matérias primas. Uma maneira de realizar essa avaliação é categorizando os excipientes por função, fabricantes, forma farmacêutica e assim pontuar os riscos. A partir dos dados já documentados, a seleção de excipientes do produto deve ser realizada e qualquer combinação identificada como de alto risco exige uma avaliação de risco individual para o produto (FDA, 2012).

A seleção de potenciais excipientes deve ser conduzida através do estudo de compatibilidade: IFA x excipientes e excipientes x excipientes. Caso o novo produto possua um medicamento de referência é possível estimar facilmente os excipientes a serem usados, sendo também possível propor melhorias adicionais na formulação. Para produtos inovadores outros excipientes podem ser propostos, a partir da devida justificativa na análise de risco (FDA, 2012).

Nessa etapa os excipientes são propostos em sua forma geral, o aprofundamento na escolha das especificações dos tipos, graus, viscosidades etc., serão abordados de forma mais aprofundada nas análises de risco da formulação e de processo (FDA, 2012).

É importante salientar que é nesta etapa que será feito o levantamento de mercado, como análise de patentes, avaliação estimativa da adesão ao tratamento, órgãos de registro, informação quantitativa e qualitativa de excipientes da formulação e suas presenças em compêndios oficiais, os dados do medicamento comparador (se houver) e dados adicionais pertinentes ao desenvolvimento da formulação (FDA, 2012).

As definições dos passos anteriores são suficientes para que uma formulação possa ser proposta com os excipientes previamente estudados e aprovados. Considerando esses excipientes e os CQA's já definidos para o produto, é sugerido realizar uma análise de risco para uma proposta de formulação.

Inicialmente pode ser realizada uma triagem para limitar a extensa lista de fatores identificados na análise de risco inicial da formulação. Nessa seleção, alguns riscos podem ser mitigados com ações rotineiras como: escolha dos excipientes baseada no estudo de compatibilidade, nas características do princípio ativo farmacêutico (distribuição do tamanho de partículas, higroscopicidade e estabilidade química) e identificação dos CMA's que podem afetar os CQA's (FDA, 2012).

Para alguns riscos, a forma de mitigação pode ser através da construção de um DoE, visando entender interações potenciais que afetam o produto acabado e, conseqüentemente, os CQA's. O número de experimentos reduzidos que é fornecido pelo DoE garante melhores interpretações de resultados e definições de *Design Space* são orientativos para uma revisão da análise de risco e seguindo com pontos de atenção na fase seguinte (elaboração do processo de fabricação) (FDA, 2012).

O processo de fabricação do produto é avaliado de acordo com as características físico-químicas do princípio ativo farmacêutico e dos excipientes escolhidos no desenvolvimento da formulação (ICH, 2009). Para formulações sólidas, podem-se sugerir os seguintes processos de fabricação: compressão direta, compactação, granulação úmida e extrusão-esferonização. Por ter menos estágios de processo, a compressão direta é a forma mais simples de produzir formas farmacêuticas sólidas orais, o que resulta em um ciclo de processo mais curto e tempos de produção mais rápidos; no entanto, é necessário avaliar se as características do princípio ativo farmacêutico e a concentração dele na formulação permitem esse processo. Além do mais, é necessário a utilização de excipientes que proporcionam boas características de fluxo e compressão (FDA, 2012).

A granulação úmida é o método mais corriqueiro utilizado na fabricação de comprimidos, uma vez que pode ser aplicado a quase todas as formulações de qualquer medicamento. A principal razão do extenso uso da granulação úmida de pós é a melhoria no fluxo e a capacidade de compactação da mistura para a compressão (FDA, 2012).

A granulação seca é um método simples e de baixo custo que ajuda a aumentar o tamanho dos grânulos, melhorando a fluidez do pó. Esse processo de fabricação é muito utilizado para os princípios ativos farmacêuticos com fluxo ruim e sensíveis a algumas características físicas, como umidade e temperatura (FDA, 2012).

A extrusão-esferonização segue os mesmos estágios de processo usados na granulação úmida, no entanto, há dois estágios adicionais no final do processo: primeiro, a massa úmida compactada passa pelo processo de extrusão para produzir bastonetes do material; em seguida, esses bastonetes são divididos em esferas por meio do processamento em placas de alta rotação.

As esferas resultantes podem ser revestidas com diferentes polímeros para que os princípios ativos sejam liberados em momentos diferentes (liberação imediata, prolongada, retardada, entérica etc.) (FDA, 2012).

Para formulações semissólidas e líquidas, é importante avaliar como foi elaborada a análise de risco do IFA e entender a susceptibilidade do ativo a altas temperaturas e vias de degradação, como oxidação. Com esses dados é possível propor um processo de fabricação utilizando aquecimento ou não. A ordem de adição dos excipientes para esses produtos é essencial pois pode evitar degradação do princípio ativo (ICH, 2009).

Mediante estudo sobre o melhor processo de fabricação é então possível nortear a definição dos CPP's e CMA's do desenvolvimento farmacêutico e realizar uma análise de risco relacionando as etapas de fabricação propostas com os CQA's do produto. Nesta análise de risco é possível identificar e mitigar alguns riscos por meio de estratégias de controle, tais como controles físico-químicos (análise de teor, uniformidade) nas etapas consideradas críticas e controles ambientais (temperatura, umidade do ambiente) para processo que o princípio ativo farmacêutico possui alta sensibilidade (ICH, 2009).

Na sequência, o quadro 03 traz um exemplo de uma análise de risco qualitativa de um processo de fabricação de uma forma farmacêutica sólida e princípio ativo farmacêutico sensível a temperatura e úmida.

Quadro 3 - Análise De Risco - Fabricação em escala laboratorial

	Desintegração	Peso Médio	Teor	Umidade
Etapas de Compressão	Risco Médio			
Justificativa	O produto é sensível ao calor e à umidade podendo impactar na formação do comprimido fora da especificação			
Mitigação	Para evitar que o aquecimento oriundo do processo de compressão impacte nos atributos da qualidade do produto, recomenda-se realizar a compressão em ambiente de temperatura e umidade controlada			
Etapas de Revestimento	Risco Baixo		Risco Baixo	
Justificativa	Baixa probabilidade de impactar nos CQA's		Durante o processo de revestimento há a aplicação de suspensão aquosa e aquecimento	
Mitigação	N/A		Realizar DoE de processo	

Fonte: do autor

4.4.2 Transferência de tecnologia em escala industrial

Nesta segunda fase do QbD é projetada o escalonamento em escala industrial dos parâmetros desenhados na etapa inicial do desenvolvimento. A utilização de ferramentas de escalonamento é de suma importância para determinar as especificações/faixas de trabalho ideais para cada etapa do processo de fabricação, tais como fluxo de ar, capacidade geométrica dos equipamentos, taxa de aplicação de bombas peristálticas etc. Estas ferramentas são orientativas para calcular faixas ideais de trabalho projetados dentro do *Design Space* determinado no desenvolvimento da fase de planejamento em escala laboratorial.

Fabricações de lotes pilotos então podem ser iniciadas para determinar informações necessárias para registros de medicamentos para a ANVISA, tais como tamanho de lote, desafio de parâmetros, escolha de amostragem para análises de liberação. Uma nova revisão de análise de riscos poderá ser feita nesta etapa a fim de propor ações que tornem o processo mais robusto e controlado.

4.4.3 Gerenciamento de Ciclo de Vida

A última fase do QbD consiste em prever estratégias de controle para toda a cadeia de desenvolvimento farmacêutico, ou seja, o Ciclo de Vida do produto. Este controle pode ser gerenciado através de uma Verificação Contínua do Processo, monitorando parâmetros e resultados e até mesmo propondo ações pós-registro de melhorias que tornem o produto cada vez mais com qualidade consistente (ICH Q12, 2019).

4.5 *Quality by Design*: benefícios regulatórios e para o negócio

O estudo de QbD traz benefícios não só do âmbito técnico/científico no desenvolvimento farmacêutico, mas também gera positivos impactos em ações regulatórias para manutenção de portfólio e os negócios das empresas nacionais farmacêuticas. Por possuir maior controle e fundamentos em seus estudos, o QbD traz segurança para retomada de decisões com dados estatísticos, podendo promover uma redução de números de possíveis exigências que a ANVISA poderá realizar, uma maior velocidade de conferência de registro de novos medicamentos e uma flexibilidade/redução em ações pós-registro, uma vez que possíveis alterações foram devidamente projetadas na fase de desenvolvimento farmacêutico (ICH, 2009).

As indústrias nacionais farmacêuticas que adotarem o estudo de *Quality by Design* terá uma facilidade para internacionalizar seus produtos uma vez que seu conceito é entendido na maior parte das agências sanitárias reguladoras do mundo, obtendo assim uma linguagem universal de desenvolvimento, tornando a globalização de medicamentos possível em todo o mundo e ampliando a atuação do negócio conforme prerrogativas destas indústrias (ICH Q12, 2019).

5 CONCLUSÃO

O estudo *Quality by Design* foi impulsionado primeiramente no exterior e trouxe uma abordagem nova para o desenvolvimento farmacêutico: gerenciamento de riscos e avaliação estatística para robustez na qualidade do produto farmacêutico. Os pontos fundamentais deste estudo trazem diversos benefícios às indústrias nacionais farmacêuticas, no aspecto técnico-científico, regulatório e de negócio.

A implementação deste estudo, apesar de ser necessário um investimento profissional alto, leva para a comunidade farmacêutica brasileira a necessidade de se inovar e integrar aos modelos internacionais já praticados em seus mercados além de se tornar um requisito de expansão de mercado internacional.

REFERÊNCIAS

1. ICH.ORG. **PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT Q8 (R2)** Acesso em: 12 jan 2020 (ICH, 2009).
2. *United States. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Pharmaceutical cGMPs for the 21ST Century - A Risk-Based Approach Final Report. September 2004.* Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/Manufacturing/QuestionsandAnswersonCurrentGoodManufacturingPracticescGMPforDrugs/UCM176374.pdf>. Acesso em: 12 jan 2020 (FDA, 2004).
3. ICH. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline. **Pharmaceutical Quality System Q10.** 04 June 2008. Disponível em: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10_Guideline.pdf. Acesso em: 12 jan 2020 (ICH, 2008).
4. ICH. International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline. **Quality Risk Management Q9.** 09 November 2015. Disponível em: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf. Acesso em: 12 jan 2020 (ICH, 2005).
5. União Brasileira para a Qualidade; UBQ.ORG. **A QUALIDADE NO MUNDO – AS HISTÓRIAS DE DEMING E JURAN.** Disponível em: <https://ubq.org.br/2019/11/11/a-qualidade-no-mundo-deming-e-juran/>. Acesso em: 12 jan. 2020 (UBQ, 2019).
6. PIC/S – Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. Disponível em <https://picscheme.org/en/about>. Acesso em 10 ago 2020 (PIC/S, 1995).
7. *Food and Drug Administration; FDA.GOV. Quality by Design for ANDAs: An Example for Immediate-Release Dosage Forms.* Disponível em: <https://www.fda.gov/media/83664/download>. Acesso em: 30 out. 2019 (FDA, 2012).
8. MIT.EDU. **Understanding Pharmaceutical Quality by Design.** Disponível em: https://dspace.mit.edu/bitstream/handle/1721.1/106646/12248_2014_Article_9598.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em: 10 ago. 2020.
9. PICScheme.ORG. **The Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S) was established in 1995 as an extension to the Pharmaceutical Inspection Convention (PIC) of 1970..** Disponível em: <https://picscheme.org/en/about>. Acesso em: 10 ago. 2020.